

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/505, 31/495		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/21439
			(43) Date de publication internationale: 19 juin 1997 (19.06.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP96/05736</p> <p>(22) Date de dépôt international: 11 décembre 1996 (11.12.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/14690 12 décembre 1995 (12.12.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08026 Barcelona (ES).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Diagonal, 299 at. 1a, E-08013 Barcelona (ES).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Régimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>			<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: MEDICAMENT INTENDED TO THE TREATMENT OF OBSESSIVE COMPULSIVE TROUBLES, SLEEP APNOEA, SEXUAL DYSFUNCTIONS, EMESA AND TRANSPORT SICKNESS</p> <p>(54) Titre: MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DES TROUBLES OBSESSIFS COMPULSIFS, DE L'APNEE DU SOMMEIL, DES DYSFONCTIONS SEXUELLES, DE L'EMESE ET DU MAL DES TRANSPORTS</p> <p>(57) Abstract The invention relates to the use of derivatives of 1-{4-[4-aryl(or heteroaryl)-1-piperazinyl]-butyl}-1H-azole, as well as physiologically acceptable salts thereof, for the fabrication of medicaments intended to the treatment of obsessive compulsive troubles, sleep apnoea, sexual dysfunctions, emesa and transport sickness.</p> <p>(57) Abrégé L'invention concerne l'utilisation des dérivés de 1-{4-[4-aryl(ou hétéroaryl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-azole, ainsi que de leurs sels physiologiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des troubles obsessifs compulsifs, de l'apnée du sommeil, des dysfonctions sexuelles, de l'émèse et du mal des transports.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

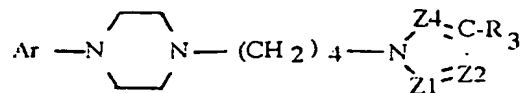
MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DES TROUBLES OBSESSIFS COMPULSIFS, DE L'APNEE
DU SOMMEIL DES DYSFONCTIONS SEXUELLES, DE L'EMESE ET DU MAL DES TRANSPORTS

5

La présente invention concerne l'utilisation des dérivés de
1-{4-[4-aryl (ou hétéroaryl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1-H-azole ainsi que de
leurs sels physiologiquement acceptables, pour la fabrication de
médicaments destinés au traitement des troubles obsessionnels compulsifs, de
10 l'apnée du sommeil, des dysfonctions sexuelles, de l'émèse et du mal des
transports.

Les composés auxquels se rapporte la présente invention ont été
décrits dans les brevets européens EP-O 382 637 et EP-O 497 659, ainsi que dans
le brevet européen EP-O 502 786 qui concerne un procédé de préparation de
15 dérivés d'aryl (ou hétéroaryl)-pipérazinyl-butyl-azoles. Dans les brevets EP-
O 382 637 et EP-O 497 659, nous avons revendiqué l'utilisation de ces composés
pour le traitement de certaines maladies du système nerveux central. Nous
avons maintenant découvert que les dérivés d'aryl (ou hétéroaryl)-
pipérazinyl-butyl-azoles montrent une activité antiobsessive, préventive de
20 l'apnée du sommeil, qui facilite le comportement sexuel, antiémétique et
antinausée et que par conséquent ils sont utiles en thérapeutique pour la
prévention et le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, de l'apnée
du sommeil, des dysfonctions sexuelles et des nausées et vomissements,
en particulier induits par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie
25 cytotoxique(s) ou le mouvement. En particulier les composés sont destinés aux
traitements préventifs ou curatifs chez l'homme et chez l'animal de la
dépression, les troubles obsessionnels compulsifs, l'apnée du sommeil, les
dysfonctions sexuelles, l'émèse et le mal des transports.

Les composés préconisés dans le cadre de la présente invention
30 répondent à la formule générale I



(I)

dans laquelle

Ar représente un radical aromatique azoté ou non, choisi parmi les aryles différemment substitués, la 2-pyrimidine différemment substituée, et le 3-(1,2-benzisothiazole),

21 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non,
5 qu'on peut représenter par : C-R₁,

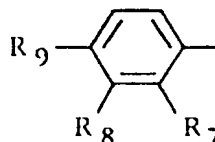
22 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non,
qu'on peut représenter par : C-R₂,

24 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non,
qu'on peut représenter par : C-R₄,

10 et R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, pouvant également former partie d'un autre cycle, aromatique ou non, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical hydroxy, un radical alcoxy, un radical cyano, un radical hydroxycarbonyle, un radical alcoxycarbonyle, un radical aryle ou aryle substitué, un radical sulfonique,
15 un radical sulfonamido, un radical aminocarbonyle, substitués ou non sur le groupement amino, un radical amino ou amino substitué, et leurs sels thérapeutiquement acceptables.

Lorsque Ar représente un aryle, différemment substitué, il s'agit de préférence d'un radical de formule

20



dans laquelle R₇, R₈ et R₉ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, un radical perhalogénoalkyle, un radical hydroxy, un radical alcoxy ou un radical cyano.

25 Par alkyle, on entend selon l'invention les alkyles inférieurs, de préférence en C₁-C₆, linéaires ou ramifiés, éventuellement insaturés, en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, hexyle et leurs différents isomères. Cette définition s'applique également pour les restes alkyles des alcoxy.

30 Par halogène, on entend selon la présente invention de préférence le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Par aryle on entend notamment selon l'invention un radical aromatique ou hétéroaromatique, en particulier choisi parmi les radicaux

phényle, naphthyle, anthryle, phénantryle, pyridyle, pyrimidyle, etc., de préférence phényle, éventuellement substitués, en particulier par un ou plusieurs radicaux sélectionnés parmi les halogènes, les radicaux alkyle inférieur, nitro, hydroxy, alcoxy, cyano, hydroxycarbone, alcoxy-carbone, aryle ou aryle substitué, sulfonique, sulfonamido, amino-carbone, substitués ou non sur le groupement amino, amino ou amino substitué.

Les substituants du groupement amino sont en particulier des radicaux alkyles ou aryles.

Par sels thérapeutiquement acceptables, on entend les sels usuels d'addition d'acides organiques ou inorganiques, tels que les chlorhydrates, dichlorhydrates, mésylates ou tosylates.

Les composés identifiés dans les exemples 1 à 84 ci-après sont obtenus par les procédures décrites dans les brevets EP-O 382 637, EP-O 497 659 et EP-O 502 786, et les données pour leur identification sont exposées dans le Tableau I.

EXEMPLES

1. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
- 20 2. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-carbazole,
3. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
4. 2,3-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
5. 4-carboxamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 25 6. 4-carboxy-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
7. 3-méthyl-5-trifluorométhyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
8. 4,5-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 30 9. 2,4,5-triphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
10. 4,5-diphényl-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
11. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 35 12. 2-éthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
13. 2-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,

14. 4-méthoxycarbonyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
15. 4-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
16. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
- 5 17. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-3H-imidazo[5,4-b]pyridine,
18. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridine,
19. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzotriazole,
- 10 20. 2-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
21. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-1,2,4-triazole,
22. 2-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-2H-benzotriazole,
23. 2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
- 15 24. 5,6-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
25. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
26. 3,5-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 20 27. 3,5-diméthyl-4-nitro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
28. 4-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
29. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 25 30. 4-bromo-3,5-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
31. 4-nitro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
32. 4-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole dichlorhydrate,
- 30 33. 4-éthoxycarbonyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
34. 3-méthyl-5-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
35. 4-bromo-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 35 36. 4-cyano-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
37. 4-fluoro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
38. 4-amino-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,

39. 4-méthylsulfonamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
40. 4-benzamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 5 41. 4-acétamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
42. 4-(2-butyl)amino-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
43. 3-chloro-4-fluoro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 10 44. 4-(4-méthoxyphényl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
45. 4-(4-chlorophényl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
46. 4-(1-pyrrolyl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 15 47. 4-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
48. 3,5-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
49. 4-phénylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 20 50. 4-(4-méthylbenzène)sulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
51. 4-butylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 25 52. 4-propylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
53. 4-éthylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
54. 3,5-diméthyl-4-(N,N-diméthylsulfonamido)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 30 55. 4-N-méthylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
56. 4-sulfonique-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 35 57. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1-imidazole,
58. 2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,

59. 4,5-dichloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
60. 4-chloro-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 5 61. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
62. 4-chloro-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
63. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 10 64. 4-chloro-1-{4-[4-(3-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
65. 1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
66. 1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
- 15 67. 1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
68. 4-chloro-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
69. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
70. 4-chloro-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 20 71. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
72. 4-chloro-1-{4-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
73. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-cyanophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 25 74. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
75. 4-chloro-1-{4-[4-(2-cyanophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
76. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 30 77. 4-chloro-1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
78. 4-chloro-1-{4-[4-(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
79. 4-chloro-1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 35 80. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,

81. 1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-1,2,4-triazole,
82. 1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
5 83. 4-bromo-1-{4-[4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
84. 4-chloro-{4-[4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole.

10

15

20

25

30

35

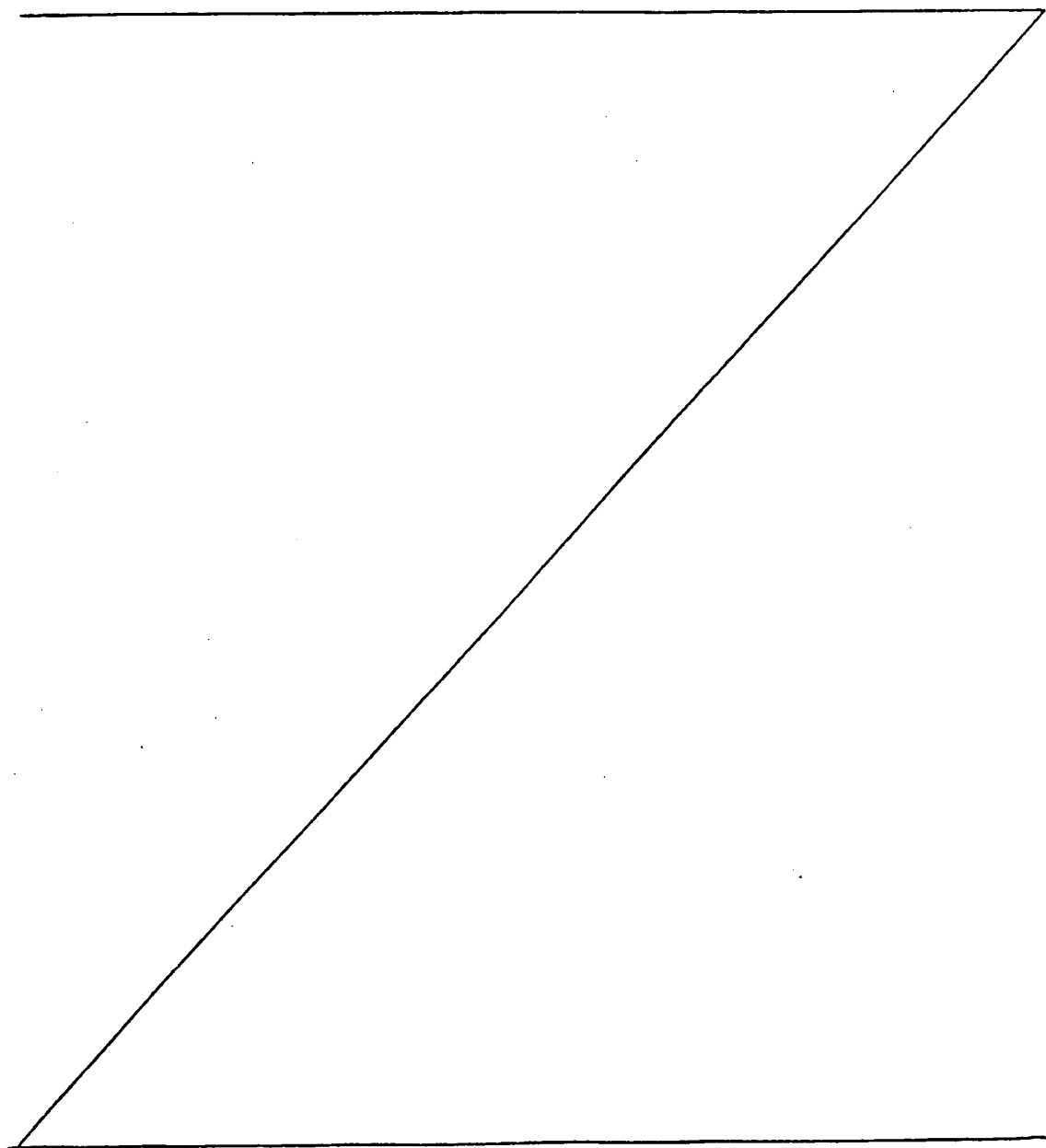
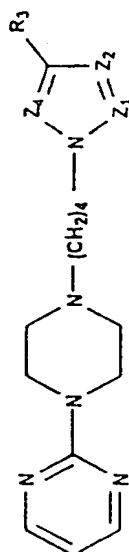
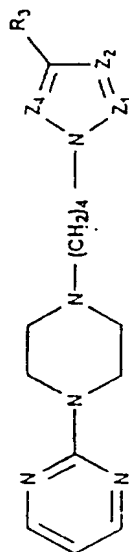


TABLEAU I



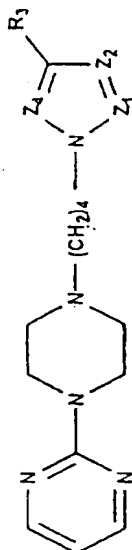
Exemple	Z1	Z2	Z4	R3	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
1	CH	CH	CH	H	Huile	2941, 1585, 1547, 1500, 1360, 1260, 983, 724 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,25-2,55 (a.c. 6H); 3,70-4,05 (a.c. 6H); 6,13 (t, J=2, OHz, 2H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 6,65 (t, J=2, OHz, 2H); 8,29 (d, J=4, 7Hz, 2H)
2	C-CH=CH-CH=CH-C	C-CH=CH-CH=CH-C	C-CH=CH-CH=CH-C		Huile	2941, 1586, 1547, 1511, 1484, 1402, 1359, 1307, 1260, 983, 750, 723 (film)	CDCl ₃	1,6 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,27-2,45 (a.c. 6H); 3,78 (t, J=5, 2Hz, 4H); 4,30 (t, J=7, 1Hz, 2H); 6,43 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,12-7,46 (a.c. 6H); 8,07 (d, J=6, 5Hz, 2H); 8,26 (d, J=4, 7Hz, 2H)
3	C-CH=CH-C≡CH-C		CH	H	Huile	2940, 1585, 1547, 1510, 1446, 1359, 1259, 983, 741 (film)	CDCl ₃	1,54 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,37 (a.c. 6H); 3,79 (t, J=5Hz, 4H); 4,13 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,45 (a.c. 2H); 6,9-7,1 (a.c. 5H); 8,27 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



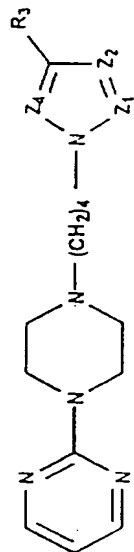
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
4	C-CH=CH-CH=CH-C	CPh	Ph	Huile	2942, 1586, 1547, 1502, 1447, 1359, 1261, 984, 789, 757, 702 (film)	CDCl ₃	1,38 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,10-2,40 (a.c. 6H); 3,76 (t, J=5Hz, 4H); 4,11 (t, J=7Hz, 2H); 6,41 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,10-7,50 (a.c. 13H); 7,79 (m, 1H); 8,25 (d, J=4, 7Hz, 2H)
5	N	CH		124°C	3337, 3156, 1663, 1601, 1586, 1446, 1360, 980 (KBr)	DMSO-d ₆	1,38 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,3-2,5 (a.c. 6H); 3,69 (m, 4H); 4,14 (t, J=7Hz, 2H); 6,6 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,0 (élargie, 1H); 7,7 (élargie, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,35 (d, J=4, 6Hz, 2H)
6	N	CH		104- 105°C	3100, 2943, 1602, 1587, 1546, 1487, 1440, 1360, 1260, 797 (film)	DMSO-d ₆	1,40 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,23-2,49 (a.c. 6H); 3,0 (élargie, 1H); 3,64 (m, 4H); 4,13 (t, J=7Hz, 2H); 6,6 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,33 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU 1 (suite)



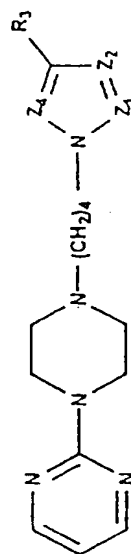
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
7	N	CMe	CCF ₃	H	71- 75°C	2937, 2856, 1586, 1544, 1496, 1393, 1228, 1177, 1125, 981 (KBr)	CDCl ₃	1,57 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,30-2,55 (a.c. 6H); 3,82 (t, J=5Hz, 4H); 4,10 (t, J=7Hz, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 8,29 (d, J=4, 7Hz, 2H)
8	CH	N	CPh	Ph	Huile	2942, 1585, 1547, 1505, 1445, 1360, 1307, 1260, 983, 774, 754, 700 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 4H); 2,16-2,42 (a.c. 6H); 3,71-3,89 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,12-7,60 (a.c. 1H); 8,27 (d, J=4, 7Hz, 2H)
9	CPh	N	CPh	Ph	Huile	2942, 1585, 1546, 1501, 1445, 1360, 1260, 983, 698 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 4H); 1,95-2,33 (a.c. 6H); 3,69-4,07 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,13-7,67 (a.c. 15H); 8,26 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



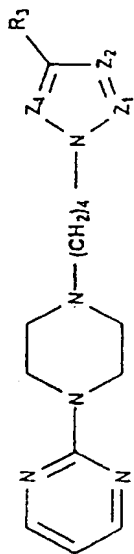
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
10	CMe	N	CPh	Ph	Huile	2942, 1585, 1547, 1500, 1446, 1393, 1260, 983, 760, 698 (film)	CDCl ₃	1, 43 (m, 4H); 2,18-2,47 (a.c. 9H); 3,72-3,76 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,09-7,39 (a.c. 10H); 8,26 (d, J=4, 7Hz, 2H)
11	CMe	N	CCl	Cl	Huile	2942, 1586, 1547, 1500, 1447, 1359, 1259, 1245, 983 (film)	CDCl ₃	1,45-1,84 (a.c. 4H); 2,26-2,57 (a.c. 9H); 3,74-4,05 (a.c. 6H); 6,48 (t, J=4, 7Hz, 1H); 8,30 (d, J=4, 7Hz, 2H)
12	CET	N	CH	H	Huile	2938, 1585, 1547, 1495, 1446, 1360, 1260, 983, 638 (film)	CDCl ₃	1,34 (t, J=7, 1, 3H); 1,66 (m, 4H); 2,31-2,72 (a.c. 8H); 3,77-3,92 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 6,87 (d, J=10Hz, 2H); 8,26 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



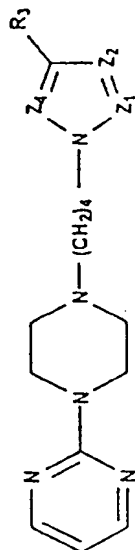
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
13	CPh	N	CH	H	Huile	2941, 1585, 1547, 1500, 1446, 1360, 1260, 983, 774, 700 (film)	CDCl ₃	1,45 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,19-2,42 (a.c. 6H); 3,77 (t, J=5, 1Hz, 4H); 4,01 (t, J=7, 3Hz, 2H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 6,94-7,61 (a.c. 7H); 8,27 (d, J=4, 7Hz, 2H)
14	CH	N	CH		92-94°C	2800, 1713, 1585, 1544, 1483, 1360, 1223, 1117, 985 (KBr)	CDCl ₃	1,45 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 2,29-2,39 (a.c. 6H); 3,65-3,74 (a.c. 7H); 4,01 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,24 (d, J=4, 7Hz, 2H)
15	CH	N	CH	Ph	105-107°C	2944, 1585, 1548, 1500, 1447, 1360, 1260, 983 (KBr)	DMSO-d ₆	1,45 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,21-2,45 (a.c. 6H); 3,60-3,75 (a.c. 4H); 4,03 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,21-7,79 (a.c. 7H); 8,25 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



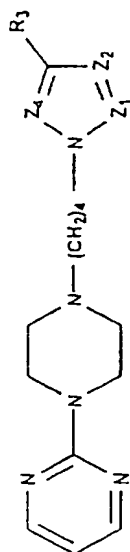
Exemple	Z1	Z2	Z4	R3	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
16	CH	N	C-CH=CH-CH=CH-		85-88°C	2944, 1581, 1542, 1488, 1466, 1355, 1259, 741 (KBr)	DMSO-d ₆	1,40 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,26-2,42 (a.c. 6H); 3,62-3,71 (a.c. 4H); 4,24 (t, J=6, 9Hz, 2H); 6,56 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,16-7,26 (a.c. 2H); 7,55-7,70 (a.c. 2H); 8,22-8,34 (a.c. 3H)
17	CH	N	C-N=CH-CH=CH-		104°C	2935, 1578, 1545, 1482, 1443, 1409, 1357, 1256, 982, 751 (KBr)	DMSO-d ₆	1,45 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,23-2,50 (a.c. 6H); 3,6 (t, J=4, 8Hz, 4H); 4,3 (t, J=7, 0Hz, 2H); 6,5 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,25 (d.d, J=4, 7Hz, 1H); 8,05 (d, J=7, 9Hz, 1H); 8,30-8,48 (a.c. 4H)
18	CH	N	C-CH=CH-CH=N-		134°C	2944, 2828, 1609, 1582, 1543, 1487, 1460, 1355, 1260, 982, 800 (KBr)	DMSO-d ₆	1,42 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,28-2,49 (a.c. 6H); 3,60-3,69 (a.c. 4H); 4,03 (t, J=7, 0Hz, 2H); 6,5 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,28 (dd, J=4, 7Hz, 1H); 8,07 (d, J=7, 9Hz, 1H); 8,29-8,50 (a.c. 4H)

TABLEAU I (suite)



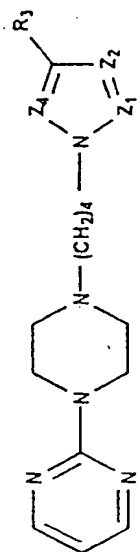
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
19	N	N	C-CH=CH-CH=CH-		89-90, 5°C	2940, 2818, 1590, 1544, 1498, 1360, 1259, 984, 749 (KBr)	DMSO-d ₆	1,43 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,24-2,53 (a.c. 6H); 3,66 (t, J=5, 1Hz, 4H); 4,75 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,60 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,52 (m, 2H); 8,01 (m, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,36 (s, 1H)
20	CCl	N	C-CH=CH-CH=CH-		153-145°C	2940, 1583, 1542, 1491, 1466, 1443, 1383, 1264, 1128, 981, 742 (KBr)	DMSO-d ₆	1,50 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,20-2,42 (a.c. 6H); 3,67 (m, 4H); 4,28 (t, J=7Hz, 2H); 6,58 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 8,31 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



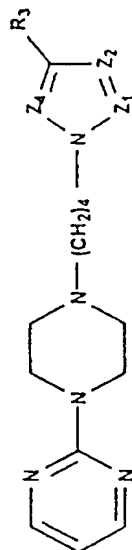
Exemple	Z ₁	Z ₄	R ₃	Z ₂	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
21	CH	N	H	N	69-71°C	2942, 1582, 1546, 1458, 1448, 1360, 1261, 1138, 1011, 983, 680 (KBr)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,32-2,51 (a.c. 6H); 3,81 (t, J=5, 1Hz, 4H); 4,21 (t, J=7, 0Hz, 2H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,29 (d, J=4, 7Hz, 2H)
22	N	N	-CH=CH-CH=CH-C		97,4-98,2°C	2946, 2863, 2823, 1585, 1547, 1483, 1358, 1256, 982, 799, 761 (KBr)	DMSO-d ₆	1,34-1,56 (m, 2H); 1,97-2,13 (m, 2H); 2,18-2,48 (a.c. 6H); 3,65 (t, J=5, 3Hz, 4H); 4,75 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,56 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,40 (dd, J=6, 5Hz, J'=3, 1Hz, 2H); 7,90 (dd., J=6, 6Hz, J'=3, 3Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,33 (s, 1H)

TABLEAU I (suite)



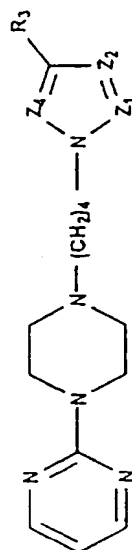
Exemple	Z1	Z4	R3	Z2	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
23	CMe	C-CH=CH-CH=CH-		N	101- 102°C	2938, 2820, 1583, 1542, 1494, 1405, 1357, 1258, 983, 798, 744 (KBr)	CDCl ₃	1,56-1,93 (a.c. 4H); 2,30-2,47 (a.c. 6H); 2,58 (s, 3H); 3,79 (t, J=5, 2Hz, 4H); 4,10 (t, J=7, 3Hz, 2H); 6,43 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,22 (m, 3H); 7,67 (m, 1H); 8,26 (d, J=4, 7Hz, 2H)
24	CH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{C-C}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}- \end{array}$		N	105- 106°C	2946, 1584, 1542, 1491, 1466, 1362, 1262, 983, 800, 742 (KBr)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,25-2,43 (a.c. 12H); 3,76 (t, J=5, OH ₂ , 4H); 4,07 (t, J=7, OH ₂ , 2H); 6,40 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,23 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



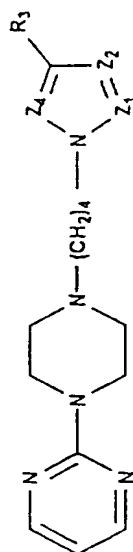
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
25	N	CH	H	CH	Huile	2942, 2815, 1586, 1547, 983 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,80 (m, 4H); 4,12 (t, 2H, J=6, 9); 6,20 (t, 1H, J=1, 6); 6,40 (t, 1H, J=4, 7); 7,42 (dd, 2H, J=4, 7; J'=1, 6); 8,25 (d, 2H, J=4, 7)
26	N	CMe	H	CMe	Huile	1590, 1550, 1350, 1260, 980 (film)	CDCl ₃	1,58 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,44 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 3,97 (t, 2H, J=7, 2); 5,78 (s, 1H); 6,43 (t, 1H, J=4, 7); 8,27 (d, 2H, J=4, 7)
27	N	CMe	NO ₂	CMe	Huile	1590, 1550, 1350, 1260, 980 (film)	CDCl ₃	1,60 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,49 (m, 9H); 2,63 (s, 3H); 3,82 (m, 4H); 4,09 (t, 2H, J=7); 6,48 (t, 1H, J=4, 7); 8,29 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



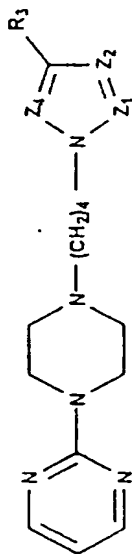
Exemple	Z1	Z2	R3	Z4	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
28	N	CH	Me	CH	Huile	1590, 1550, 1500, 1360, 1260, 980 (film)	CDCl ₃	1,52 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,37 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,05 (t, 2H, J=6, 8); 6,41 (t, 1H, J=4, 7); 7,13 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 8,25 (d, 2H, J=4, 7)
29	N	CH	-CH=CH-CH=CH-C-		Huile	2930, 1590, 1550, 1500, 1360, 1310, 1260, 980 (film)	CDCl ₃	1,51 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,36 (m, 6H); 3,77 (m, 4H); 4,39 (t, 2H, J=6, 9); 6,40 (t, 1H, J=4, 7); 7,0-7,7 (m, 4H); 7,95 (s, 1H); 8,25 (d, 2H, J=4, 7)
30	N	CMe	Br	CMe	Huile	2930, 1590, 1550, 1500, 1360, 1310, 1260, 980 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,38 (m, 4H); 3,80 (m, 4H); 3,99 (t, 2H, J=6, 9); 6,42 (t, 1H, J=4, 7); 8,25 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



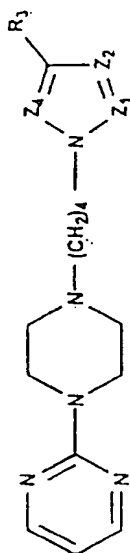
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
31	N	CH	NO ₂	CH	94-96°C	1584, 1524, 1480, 1444, 1406, 1359, 1305, 819 (KBr)	CDCl ₃	1,5 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,38 (m, 6H); 3,76 (m, 4H); 4,15 (t, 2H, J=6, 7); 6,42 (t, 1H, J=4, 7); 8,01 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,24 (d, 2H, J=4, 7)
32	N	CH	Cl	CH	2 HCl 195-8°C	3429, 2688, 1636, 1620, 1346, 1218, 971	DMSO-d ₆	1,69 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,98 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 3,39-3,53 (m, 4H); 4,12 (t, 2H); 4,67 (d, 2H); 6,77 (t, 1H); 7,53 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,45 (d, 2H)
33	N	CH	EtOOC-	CH	Huile	1715, 1586, 1222, 983 (film)	CDCl ₃	1,34 (t, 3H, J=7, 1); 1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,46 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,25 (m, 4H); 6,47 (t, 1H, J=4, 7); 7,90 (s, 2H); 8,29 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



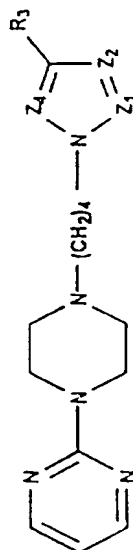
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
34	N	CH ₃	H	CPh	Huile	1586, 1547, 1360, 983 (film)	CDCl ₃	1,54 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,45 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,07 (t, 2H, J=7); 6,28 (s, 1H); 6,43 (t, 1H, J=4, 7); 7,33 (m, 4H); 7,75 (m, 2H); 8,26 (d, 2H, J=4, 7)
35	N	CH ₃	Br	CH	Huile	1586, 1547, 1360, 984 (film)	CDCl ₃	1,52 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,44 (m, 6H); 3,62 (m, 4H); 4,11 (t, 2H, J=6, 7); 6,46 (t, 1H, J=4, 6); 7,42 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,29 (d, 2H, J=4, 6)
36	N	CH ₃	C≡N	CH	94-95°C	3076, 2231, 1587, 1551, 1258, 982 (KBr)	CDCl ₃	1,54 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,20 (t, 2H, J=6, 9); 6,48 (t, 1H, J=4, 7); 7,80 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,29 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



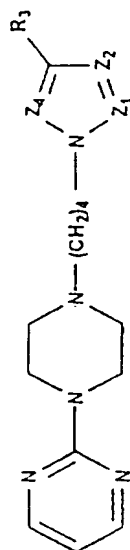
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ , J=Hz
37	N	CH	F	CH	Huile	2944, 1584, 1546, 1507, 1359, 1260, 983 (film)	CDCl ₃	1,45 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,36 (m, 6H); 3,77 (m, 4H); 4,0 (t, 2H, J=6, 9); 6,47 (t, 1H, J=4, 7); 7,27 (m, 2H, J=4, 8); 8,29 (d, 2H, J=4, 8)
38	CH	CH	H ₂ N-	N	Huile	1586, 1548, 1360, 984 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,43 (m, 6H); 3,4 (élargie 2H); 3,8 (m, 6H); 4,0 (t, 2H, J=6, 4); 6,46 (t, 1H, J=4, 7); 6,98 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 8,27 (d, 2H, J=4, 7)
39	CH	CH	Me-SO ₂ -NH-	N	132°C	1582, 1482, 1360, 1150, 983 (KBr)	CDCl ₃	1,58 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 2,94 (s, 3H); 3,8 (m, 4H); 4,11 (t, 2H, J=6, 9); 6,45 (t, 1H, J=4, 7); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



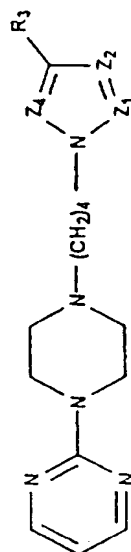
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	R ₂ N Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
40	CH	CH	Ph-CO-NH-	N	134-136°C	1646, 1586, 1542, 1369 (KBr)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,88 (m, 2H); 2,42 (m, 6H); 3,80 (m, 4H); 4,13 (t, 2H, J=6, 8); 6,51 (t, 1H, J=4, 7); 7,49 (m, 4H); 7,83 (m, 2H); 8,0 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=4, 7)
41	CH	CH	Me-CO-NH-	N	80-82°C	1650, 1586, 1454, 1364, 1261, 983 (KBr)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,43 (m, 6H); 3,79 (m, 4H); 4,8 (t, 2H, J=6, 8); 6,47 (t, 1H, J=4, 7); 7,36 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=4, 6); 9,25 (s, 1H)

TABLEAU I (suite)



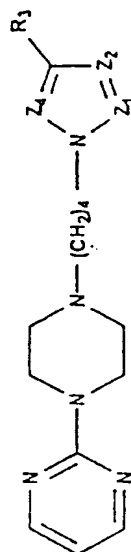
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
42	CH	CH		N	Huile	2960, 1585, 1547, 1359, 1260, 983 (film)	CDCl ₃	1,00 (t, 3H, J=7, 0); 1,19 (d, 3H, J=6, 3); 1,6 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 2,50 (m, 6H); 3,0 (m, 3H); 3,9 (m, 4H); 4,1 (t, 2H, J=6, 8); 6,52 (t, 1H, J=4, 7); 6,99 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 3,37 (d, 2H, J=4, 7)
43	N	CCl	F	CH	Huile	2944, 1585, 1547, 1507, 1360, 1260, 984 (film)	CDCl ₃	1,52 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,80 (m, 4H); 4,0 (t, 2H, J=4, 8); 6,45 (t, 1H, J=4, 7); 7,30 (d, 1H, J=4, 8); 8,29 (d, 2H, J=4, 8)
44	N	CH		CH	79-82°C	2390, 1589, 1545, 1495, 1360, 1247, 983, 835, 799 (KBr)	CDCl ₃	1,62 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 3,81 (m, 7H); 4,16 (t, 2H, J=6, 8); 6,46 (t, 1H, J=4, 7); 6,9 (d, 2H, J=4, 4); 7,4 (d, 2H, J=4, 4); 7,55 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=2, 4)

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
45	N	CH		CH	108- 110°C	2946, 1586, 1549, 1485, 1395, 1257, 982, 951, 830 (KBr)	CDCl ₃	1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,46 (m, 6H); 3,8 (m, 4H); 4,16 (t, 2H, J=6, 8); 6,4 (t, 1H, J=4, 7); 7,36 (d, 4H, J=1, 3); 7,7 (d, 2H, J=6, 2); 8,28 (d, 2H, J=2, 3)
46	N	CH		CH	Huile	2943, 1586, 1487, 1359, 1260, 984, 726 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 3,81 (t, 4H, J=5); 4,12 (t, 2H, J=7); 6,25 (2H, t, J=2); 6,44 (1H, t, J=4, 7); 6,84 (m, 2H); 7,5 (d, 2H, J=5); 8,27 (d, 2H, J=4, 7)
47	N	CH		CH	39- 42°C	2942, 1585, 1493, 1446, 1359, 1258, 983, 760 (film)	CDCl ₃	1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,5 (m, 4H); 3,8 (m, 6H); 4,2 (t, 2H, J=6, 8); 6,7 (t, 1H, J=4, 7); 7,2-7,7 (ams. compl. 5H); 8,0 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,4 (d, 2H, J=2, 3)

TABLEAU I. (suite)




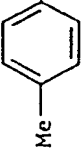
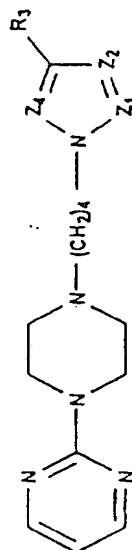
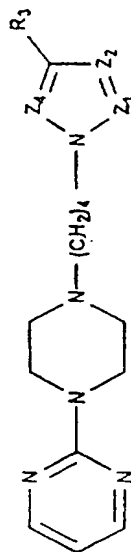
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	PMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
48	N	CPh	H	CPh	80-82°C	2942, 1585, 1547, 1485, 1359, 1260, 983, 763, 697 (film)	CDCl ₃	1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,35 (m, 6H); 3,8 (m, 4H); 4,2 (t, 2H, J=6, 8); 6,4 (t, 1H, J=4, 7); 6,6 (s, 1H); 7,2-7,4 (abs. compl., 8H); 7,8 (m, 2H); 8,25 (d, 2H, J=2, 4)
49	N	CH	 -SO ₂ -NH-	CH	92-95°C	2931, 1584, 1548, 1490, 1358, 1167, 983 (KBr)	CDCl ₃	1,45 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,80 (m, 4H); 4,0 (t, 2H, J=6, 7); 6,47 (t, 1H, J=4, 6); 7,0 (s, 1H); 7,5 (m, 6H); 8,3 (d, 2H, 2 J=4, 6)
50	N	CH	 -SO ₂ -NH-	CH	108-110°C	2943, 1585, 1548, 1446, 1360, 1161, 984 (KBr)	CDCl ₃	1,5 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,28 (m, 9H); 3,8 (m, 4H); 4,0 (m, 2H); 6,45 (t, 1H, J=4, 7); 7-7,65 (m, 6H); 8,27 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



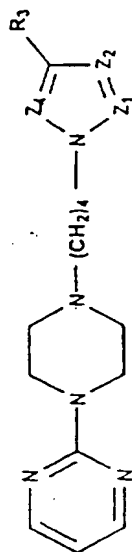
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
51	N	CH	n-Bu-SO ₂ -NH-	CH	Huile	2941, 1586, 1548, 1448, 1360, 1146, 984, 755 (film)	CDCl ₃	0,91 (t, 3H, J=6, 8); 1,45 (m, 4H); 1,85 (m, 4H); 2,40 (m, 6H); 3,0 (m, 2H); 3,80 (m, 4H); 4,11 (t, 2H, J=6, 5); 6,5 (t, 1H, J=4, 7); 7,4 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 8,3 (d, 2H, J=4, 7)
52	N	CH	n-Pr-SO ₂ -NH-	CH	Huile	2940, 1586, 1548, 1447, 1360, 1146, 984, 755 (film)	CDCl ₃	1,0 (t, 3H, J=7, 1); 1,55 (m, 2H); 1,9 (m, 4H); 2,45 (m, 6H); 3,0 (t, 2H, J=7, 4); 3,8 (m, 4H); 4,1 (t, 2H, J=6, 4); 6,46 (t, 1H, J=4, 7); 7,35 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 8,3 (d, 2H, J=4, 7)
53	N	CH	Et-SO ₂ -NH-	CH	Huile	2943, 1586, 1548, 1447, 1360, 1146, 984, 754 (film)	CDCl ₃	1,36 (m, 5H); 1,9 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 3,0 (m, 2H); 3,6 (m, 4H); 4,1 (t, 2H, J=6, 4); 6,45 (t, 1H, J=4, 7); 7,39 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 8,3 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



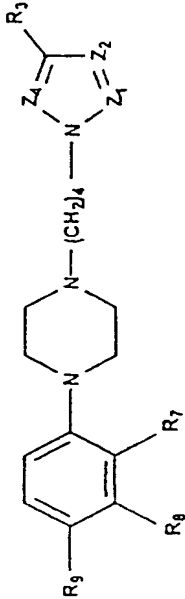
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
54	N	CMe	-SO ₂ -N-Me ₂	CMe	Huile	2939, 1586, 1547, 1448, 1360, 1290, 983, 951, 788 (film)	CDCl ₃	1,7 (m, 4H); 2,3-3,0 (abs. compl. 18H); 3,8 (m, 4H); 4,0 (t, 2H, J=6, 8); 6,5 (t, 1H, J=4, 7); 8,2 (d, 2H, J=2, 35)
55	N	CH	-SO ₂ -N-Me ₂	CH	100-102°C	3135, 2943, 1586, 1512, 1357, 1328, 1156, 982, 728 (KBr)	CDCl ₃	1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,3-2,7 (abs. compl. 13H); 3,8 (m, 4H); 4,2 (t, 2H, J=6, 8); 6,4 (t, 1H, J=4, 7); 7,75 (d, 1H, J=4, 4); 8,28 (d, 2H, J=2, 4)
56	N	CH	-SO ₃ -H	CH	230-235°C	3330, 1590, 1556, 1449, 1220, 1178, 1049, 971, 656 (KBr)	D ₂ O	1,95 (m, 2H); 3,3 (m, 6H); 4,0 (s, 5H); 4,27 (t, 2H, J=6, 1); 6,8 (t, 1H, J=4, 8); 7,8 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,43 (d, 2H, J=2, 4)
57	CH	N	H	CH	Huile	2940, 1585, 1500, 1360, 1260, 975 (film)	CDCl ₃	1,6 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 2,5 (m, 6H); 3,80 (m, 6H); 6,5 (t, 1H, J=4, 7); 6,9 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,4 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



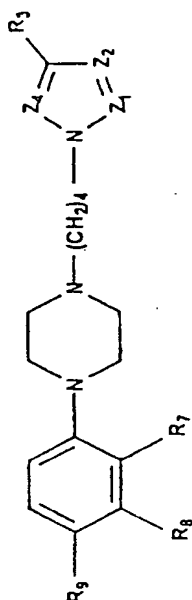
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
58	CMe	N	H	CH	Huile	2941, 1586, 1547, 1499, 1359, 1259, 983 (film)	CDCl ₃	1,72 (m, 4H); 2,37 (s, 3H); 2,44 (m, 6H); 3,80 (m, 6H); 6,45 (t, 1H, J=4, 7); 6,85 (d, 2H, J=4, 5); 8,27 (d, 2H, J=4, 7)
59	CH	N	Cl	CCl	69-71°C	2946, 1584, 1543, 1492, 1359, 1254, 983, 797 (KBr)	CDCl ₃	1,4-2,1 (abs.compl. 4H); 2,46 (m, 6H); 3,86 (m, 6H); 6,47 (t, 1H, J=4, 7); 7,38 (s, 1H); 8,29 (d, 2H, J=4, 7)

TABLEAU I (suite)



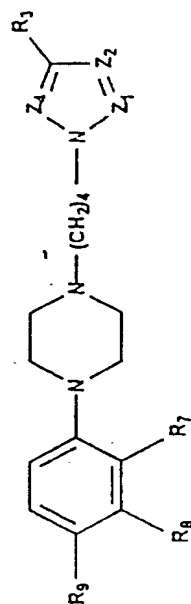
Exemple	Z1	Z2	R3	Z4	R7	R8	R9	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
60	N	CH	Cl	CH	H	H	MeO-	76-77°C	2833, 1511, 1448, 1247, 1029, 979, 824 (KBr)	DMSO-d ₆	1,43 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,71-2,48 (a.c. 6H); 2,93-3,02 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 4,09 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,83 (s, 4H); 7,52 (s, 1H); 7,98 (s, 1H)
61	CH ₃	N	Cl	CCl	H	H	MeO-	73-75°C	2940, 2818, 1512, 1457, 1245, 1183, 1036, 826 (KBr)	DMSO-d ₆	1,33-1,87 (a.c. 4H); 2,32 (s, 3H); 2,41-2,51 (a.c. 6H); 2,82-3,0 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 3,93 (t, J=7, 2Hz, 2H); 6,83 (s, 4H)
62	N	CH	Cl	CH	MeO-	H	H	Huile	2941, 2816, 1500, 1450, 1241, 749 (film)	DMSO-d ₆	1,39 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,22-2,45 (a.c. 6H); 2,92 (m, 4H); 3,76 (s, 3H); 4,07 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,87 (m, 4H); 7,51 (s, 1H); 7,95 (s, 1H)

TABLEAU I (suite)



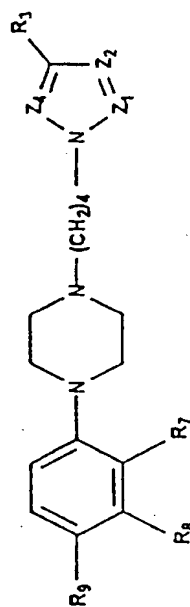
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
63	CMe	N	Cl	CCl	MeO-	H	H	82-83°C	2943, 2820, 1502, 1405, 1241, 1030, 746 (KBr)	DMSO-d ₆	1,43-1,60 (a.c. 4H); 2,33 (s, 3H); 2,40-2,50 (a.c. 6H); 2,95 (m, 4H); 3,76 (s, 3H); 3,93 (t, J=7, OH, 2H); 6,89 (m, 4H)
64	N	CH	Cl	CH	H	MeO-	H	Huile	2943, 2820, 1601, 1578, 1496, 1451, 1203, 1171, 970 (film)	CDCl ₃	1,52 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,28-2,56 (a.c. 6H); 3,16 (m, 4H); 3,7 (s, 3H); 4,05 (t, J=7, OH, 2H); 6,4 (m, 3H); 7,15 (m, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,40 (s, 1H)
65	CH	CH	H	CH	H	H	MeO-	Huile	2943, 2815, 1512, 1455, 1244, 1037, 823, 724 (film)	CDCl ₃	1,50-1,80 (a.c. 4H); 2,31-2,61 (a.c. 6H); 3,06 (m, 4H); 3,74 (s, 3H); 3,81 (t, J=7, OH, 2H); 6,1 (m, 2H); 6,6 (m, 2H); 6,04 (s, 4H)

TABLEAU I (suite)



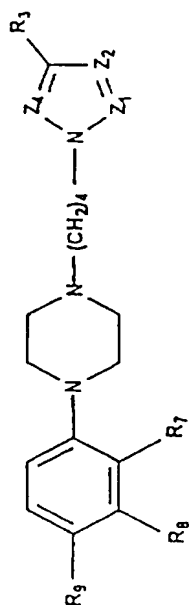
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ , J=Hz
66	CH	CH	H	CH	MeO-	H	H	Huile	2940, 2814, 1500, 1451, 1281, 1241, 1028, 743, 723 (film)	CDCl ₃	1,50-1,85 (a.c. 4H); 2,33-2,66 (a.c. 6H); 3,10 (m, 4H); 3,84- 3,96 (a.c. 5H); 6,12 (t, J=2Hz, 2H); 6,65 (t, J=2Hz, 2H); 6,93 (m, 4H)
67	CH	CH	H	CH	H	H	H	Huile	2943, 2817, 1600, 1501, 1235, 759, 723, 692 (film)	CDCl ₃	1,41-1,89 (a.c. 4H); 2,37 (t, J=7, 3Hz, 2H); 2,50-2,60 (a.c. 4H); 3,18 (m, 4H); 3,89 (t, J=6, 9Hz, 2H); 6,13 (t, J=2, 0Hz, 2H); 6,64 (t, J=2, 0Hz, 2H); 6,83- 7,33 (a.c. 5H)

TABLEAU I (suite)



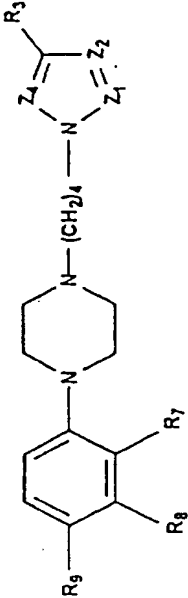
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ , J=Hz
68	N	CH	Cl	CH	H	H	H	58-61°C	2942, 2819, 1600, 1500, 1450, 1381, 1311, 1240, 1140, 966, 756 (KBr)	CDCl ₃	1,47 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,35 (t, J=7, 2Hz, 2H); 2,52 (m, 4H); 3,16 (m, 4H); 4,04 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,75-6,94 a.c. 3H); 7,16 (s, H); 7,23 (s, 1H); 7,35 (d, J=7, 4Hz, 2H)
69	CMe	N	Cl	CCl	H	H	H	Huile	2944, 2819, 1600, 1532, 1503, 1453, 1404, 1244, 1143, 759, 692 (film)	CDCl ₃	1,43-1,87 (a.c. 4H); 2,33 (s, 3H); 2,38-2,60 (a.c. 6H); 3,17 (m, H); 3,83 (t, J=7Hz, 2H); 6,9 (a.c. 3H); 7,24 (m, 2H)
70	N	CH	CH	CH	Cl	H	H	Huile	2943, 2817, 1587, 1480, 1443, 1231, 1040, 971, 751, 612 (film)	DMSO-d ₆	1,40 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,2-2,6 (a.c. 6H); 2,95 (m, 4H); 4,08 (t, J=6, 5Hz, 2H); 6,95-7,41 (a.c. 4H); 7,50 (s, 1H); 7,97 (s, 1H)

TABLEAU I (suite)



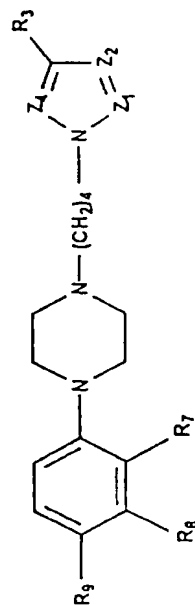
Exemple	Z1	Z2	R3	Z4	R7	R8	R9	P. F.	IR cm^{-1}	RMN Solvant	$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz), δ , J=Hz
71	CMe	N	Cl	CCl	Cl	H	H	89-91°C	2936, 2818, 1587, 1531, 1480, 1359, 1243, 1229, 1036, 1016, (KBr)	CDCl_3	1,3-1,8 (a.c., 4H); 2,32 (s, 3H); 2,35-2,70 (a.c. 6H); 2,96 (m, 4H); 3,94 (t, J=7, 2Hz, 2H); 6,90-7,50 (a.c. aH)
72	N	CH	Cl	CH	H	Cl	H	Huile	2944, 2820, 1594, 1564, 1487, 1451, 1433, 1384, 1239, 987, 980 (film)	CDCl_3	1,3-1,70 (m, 2H); 1,70-2,10 (m, 2H); 2,39 (t, J=7, 4Hz, 2H); 2,59 (m, 4H); 3,17 (m, 4H); 4,09 (t, J=4Hz, 2H); 6,6-6,9 (a.c. 3H); 7,15 (t, J=8, 0Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,4 (s, 1H)
73	CMe	N	Cl	CCl	CN	H	H	80° (Dec)	2956, 2848, 2219, 1593, 1488, 1240, 1232, 1010, 765 (KBr)	CDCl_3	1,45-1,80 (a.c. 4H); 2,37 (s, 3H); 2,20-2,70 (a.c. 6H); 3,23 (m, 4H); 3,88 (t, J=7, 1Hz, 2H); 6,90-7,06 (a.c. 2H); 7,30-7,60 (a.c. 2H)

TABLEAU I (suite)



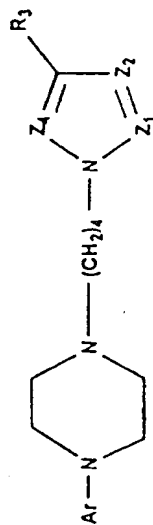
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
74	CMe	N	Cl	CCl	F	H	H	Huile	2944, 2822, 1501, 1406, 1241, 1141, 754 (film)	CDCl ₃	1,30-1,80 (a.c., 4H); 2,35 (s, 3H); 2,20-2,70 (a.c. 6H); 3,10 (m, 4H); 3,87 (t, J=7Hz, 2H); 6,70-7,07 (a.c. 4H)
75	N	CH	Cl	CH	CN	H	H	59° (dec)	2948, 2823, 2219, 1596, 1488, 1447, 1376, 1231, 971, 762 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,43 (t, J=7Hz, 2H); 2,63 (m, 4H); 3,23 (m, 4H); 4,11 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,80-7,10 (a.c. 2H); 7,25-7,65 (a.c. 4H)
76	CMe	N	Cl	CCl	H	CF ₃	H	Huile	2946, 2821, 1609, 1450, 1357, 1319, 1245, 1163, 1122, 697 (film)	CDCl ₃	1,35-1,75 (a.c. 4H); 2,35 (s, 3H); 2,30-2,65 (a.c. 6H); 3,22 (m, 4H); 3,87 (t, J=7, 1Hz, 2H); 6,95-7,10 (a.c. 3H); 7,32 (m, 1H)

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
77	N	CH	Cl	CH	H	CF ₃	H	Huile	2947, 2821, 1610, 1450, 1357, 1319, 1163, 1123, 696 (film)	CDCl ₃	1,49 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,38 (t, J=7, 2Hz, 2H); 2,53 (m, 4H); 3,21 (m, 4H); 4,08 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,95-7,12 (a.c. 3H); 7,20-7,45 (m, 3H{δ = 7,36 s, 1H; δ = 7,40 s, 1H})
78	N	CH	Cl	CH	F	H	H	Huile	2944, 2820, 1501, 1451, 1239, 971, 753 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,41 (t, J=7, 2Hz, 2H); 2,59 (m, 4H); 3,10 (m, 4H); 4,09 (t, J=6, 9Hz); 6,80-7,10 (a.c. 4H); 7,37 (s, 1H); 7,40 (s, 1H);

TABLEAU I (suite)



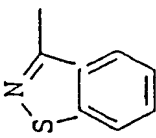
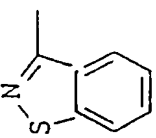
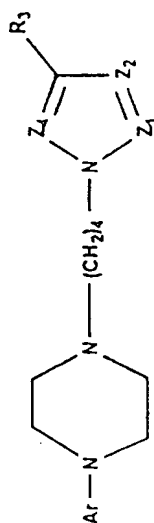
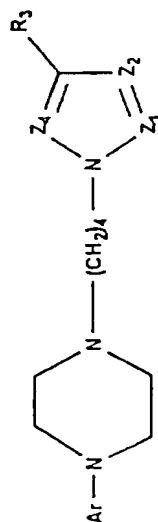
Exemple	Z1	Z2	Z4	R3	Ar	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ , J=Hz
79	N	CH	CH	Cl		Huile	2943, 2815, 1493, 1451, 1423, 1383, 1307, 1261, 970, 739, 613 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,45 (t, J=7, 2Hz, 2H); 2,60 (t, J=4, 7Hz, 4H); 3,53 (t, J=5, 0Hz, 4H); 4,07 (t, J=7, 0Hz, 2H); 7,35 (m, 4H); 7,85 (m, 2H)
80	CMe	N	CCl	Cl		Huile	2944, 2816, 1533, 1493, 1422, 1380, 1280, 1246, 1139, 1017, 754, 665 (film)	CDCl ₃	1,55-1,85 (a.c. 4H); 2,34-2,49 (a.c. 5H); 2,62 (t, J=4, 7Hz, 4H); 3,53 (t, J=5, 0Hz, 4H); 3,84 (t, J=7, 0Hz, 2H); 7,37 (m, 2H); 7,83 (m, 2H)

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	Ar	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
81	CH	N	N	H		102-4°C	2943, 2809, 1493, 1426, 1275, 1152, 1007, 738, 678	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,45 (t, J=7, 3H); 2,64 (a.c. 4H); 3,55 (a.c. 4H); 4,22 (t, J=6, 9Hz, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,80 (d, J=8Hz, 1H); 7,90 (d, J=8Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,08 (s, 1H)
82	CH	N	C-CH=CH-CH=CH			Huile	2944, 2828, 1495, 1459, 1422, 1285, 746 (film)	CDCl ₃	1,56 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,42 (t, J=7, 1Hz, 2H); 2,61 (a.c. 4H); 3,53 (a.c. 4H); 4,19 (t, J=7, 0Hz, 2H); 7,10-7,50 (a.c. 5H); 7,70-7,90 (a.c. 4H)

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Ar	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ , J=Hz
83	N	CH	Br		84,6°C	2952, 1583, 1526, 1365, 1311, 950 (KBr)	CDCl ₃	1,57 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 3,80 (t, 4H, J=6, 8); 7,44 (d, 2H, J=4); 8,29 (s, 2H)
84	N	CH	Cl		85- 86°C	1585, 1525, 1495, 1364 (KBr)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,76 (m, 4H); 4,08 (m, 2H); 7,4 (t, 2H, J=6, 9); 8,25 (s, 2H)

Les exemples suivants illustrent les propriétés de quelques dérivés entrant dans le cadre de la présente invention.

I. TROUBLE OBSESSIF COMPULSIF

5 Vu que l'on croit que la sérotonine (5-HT) est impliquée dans la pathophysiologie des troubles affectifs, les paradigmes de stimulation pharmacologique ont été largement utilisés pour déterminer la dynamique "in vivo" de la fonction de la sérotonine dans le trouble obsessionnel compulsif, parmi d'autres. Les précurseurs de 5-HT (α -tryptophane, 5-hydroxy-
10 tryptophane), les inhibiteurs et/ou les libérateurs de la récapture de 5-HT (DL-fenfluramine) et les agonistes qui agissent directement sur la 5-HT (m-CPP, MK-212, buspirone) ont attiré une attention considérable en tant que possibles sondes de l'état fonctionnel du système neuronal central de la 5-HT dans plusieurs troubles affectifs, bien que tant la spécificité pour le système
15 de la 5-HT, en général, que la sélectivité pour les sous types des récepteurs de la 5-HT, en particulier, continuent à être contestées (Murphy et col. : *J. Clin. Psychiatry* 47 : 9-15, 1986 ; Murphy et col. : *Br. J. Psychiatry* 155 (suppl. 8) : 15-24, 1989 ; Van de Kar, S.D. : *Neurosci. Biobehav. Rev.* 13 : 237-246, 1989).

D'autre part, il y a une évidence croissante que les ligands 5-HT_{1A}
20 buspirone, gepirone et ipsapirone sont des anxiolytiques actifs, éventuellement avec des propriétés antiobsessives, quoique leur mécanisme d'action ne soit pas très clair (Lesch et col. : *Life Sci.* 46 : 1271-1277, 1990).

Lors de l'étude de l'activité anxiolytique des agents avec affinité pour le récepteur 5-HT_{1A}, un des tests les plus représentatifs est celui qui
25 détermine le comportement aversif des souris dans une boîte avec un compartiment très illuminé, boîte claire, et l'autre obscur (boîte claire / obscure) (Costall et col. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 262 (1) : 90-98, 1992).

Les souris sont placées dans le compartiment illuminé qui leur devient aversif et leur provoque un état d'anxiété. Ceci provoque une
30 réaction de fuite vers le compartiment obscur, ce qui peut être associé à un comportement obsessionnel compulsif. Les résultats obtenus (voir tableau) démontrent que le lésopitron, à toutes les doses essayées retarde l'apparition du comportement obsessionnel compulsif de déplacement à la zone obscure du fait que le temps de latence augmente clairement.

Traitement	Latence de passage de zone claire à zone obscure
Témoins (véhicule) Lésopitron 0,0001 mg/kg, ip Lésopitron 0,01 mg/kg, ip Lésopitron 0,5 mg/kg, ip	10 secondes 15 secondes 20 secondes 24 secondes

10 II. APNEE DU SOMMEIL

Les apnées du sommeil comprennent une série de troubles de différentes importances. Les apnées du sommeil sont classifiées comme obstructives, centrales ou mixtes, selon la présence ou l'absence d'efforts respiratoires pendant les périodes où le flux d'air est arrêté. Les apnées obstructives et mixtes sont les plus fréquentes. Elles présentent le syndrome de l'apnée obstructive du sommeil, dans lequel on observe des collapsus récurrents et sporadiques des voies respiratoires supérieures pendant le sommeil. Si le collapsus est complet, il n'y a pas de circulation d'air à travers le nez et la bouche, et la respiration s'arrête. Le résultat habituel est un éveil partiel du sommeil et un retour à la respiration normale. Dans plusieurs cas le patient ne se souvient pas de ces épisodes d'apnée, mais il se sent fatigué et avec du sommeil pendant le jour, sans aucune raison apparente. Ces épisodes d'apnée récurrente avec hypoxémie et sommeil fragmenté peuvent entraîner de sérieuses conséquences neurologiques et cardiaques.

Jusqu'à présent, le traitement pharmacologique de l'apnée du sommeil a connu peu de succès. Récemment, quelques publications ont signalé l'éventuelle utilité de la buspirone, un agoniste 5-HT_{1A}, dans les troubles d'apnée du sommeil (Mendelson et col., *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991 11 (1):71).

Afin de déterminer l'action du lésopitron sur la respiration et le sommeil, et par conséquent la possible utilisation de cet agent dans l'apnée du sommeil, on a étudié son effet sur la respiration du rat, suivant le travail effectué à ce propos pour la buspirone (Mendelson et col., *Am. Rev. Respir. Dis.* 14 (6): 1527-1530, 1990).

Les résultats obtenus démontrent que le lésopitron aux doses de 10 et de 30 mg/kg, i.v., donne lieu à une augmentation significative du rythme respiratoire, ainsi que de la ventilation pulmonaire chez le rat anesthésié.

Action respiratoire de lésopitron chez le rat anesthésié avec urétane.

5	Dose lésopitron (mg/kg, i.v.)	Ventilation pulmonaire (augmentation maxima)	Augmentation du rythme respiratoire (inspirations/minute)
	0,3	10 %	9
	1	20 %	15
10	3	20 %	18
	10	22 %	20
	30	44 %	23

15 L'étude électroencéphalographique du sommeil du rat a démontré que le lésopitron à 5 mg/kg augmente significativement la latence du sommeil, en même temps qu'il diminue le temps total de sommeil, c'est-à-dire, qu'il augmente le temps d'éveil.

20 Etude électroencéphalographique du sommeil chez le rat.

	Groupe	Latence du sommeil (min)		Temps d'éveil (min)
25		pas de REM	REM	
	Témoin (véhicule)	32 ± 3	62 ± 6	90 ± 5
30	Lésopitron (5mg/kg,sc)	71 ± 4 (*)	194 ± 14 (*)	130 ± 4 (*)

35 En résumant les résultats obtenus, on peut affirmer que le lésopitron peut être un stimulant respiratoire avec des effets persistants pendant le sommeil. Il est par conséquent indiqué dans le traitement des apnées du sommeil.

III. DYSFONCTION SEXUELLE

40 L'étiologie de la dysfonction sexuelle peut inclure des facteurs psychologiques, des raisons interpersonnelles et de situation, des facteurs physiques et, aussi, des effets secondaires d'agents pharmacologiques.

Etant donné que la dysfonction sexuelle peut être d'une grande variété de ces causes sous-jacentes, qui peuvent aller de celles purement psychogéniques à des causes tout à fait physiques, il ne serait pas réaliste d'espérer qu'une seule modalité de traitement pourrait devenir efficace dans tous les cas. Dans la pratique clinique habituelle, la dysfonction sexuelle est traitée en déterminant les causes sous-jacentes et en les traitant lorsqu'il est possible. Dans plusieurs cas l'identification des causes sous-jacentes de la dysfonction sexuelle de l'homme et de la femme est très complexe, ou même, elle ne peut pas être déterminée avec certitude. Le traitement psychopharmacologique de la dysfonction sexuelle en est actuellement à ses débuts. L'utilisation de médicaments pour le traitement de la dysfonction sexuelle a connu peu de succès, ce qui est mis en évidence par l'absence d'un traitement largement accepté et reconnu pour cet usage.

L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} semble faciliter les comportements sexuels du rat mâle, étant donné que le 8-OH-DPAT augmente le nombre d'accouplements et diminue la latence de l'éjaculation (*Murphy et col. : J. Clin. Psychiatry* 47 : 9-15, 1986 ; *Murphy et col. : Br. K. Psychiatry* 155 (suppl. 8) : 15-24, 1989). On a trouvé des effets similaires avec d'autres produits sélectifs pour le récepteur 5-HT_{1A} comme la buspirone, la gepirone ou l'ipsapirone. Néanmoins, on ne sait pas si l'effet des agonistes 5-HT_{1A} dans le comportement sexuel des rats mâles ou femelles est provoqué, soit par la stimulation par ces produits des autorécepteurs 5-HT_{1A} - ceci réduit la synthèse de la 5-HT et fait diminuer la fonction sérotoninergique - soit par la stimulation des récepteurs localisés post-synaptiquement.

Afin de démontrer la capacité du lésopitron pour améliorer la dysfonction sexuelle, on a évalué son action dans le comportement sexuel des rats mâles. A ce sujet, on a suivi la méthodologie décrite par M.M. Foreman et col. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 270 (3) : 1270-1281 (1994)). L'index principal utilisé pour évaluer l'action du produit a été le LE (temps nécessaire pour atteindre l'éjaculation, ou latence d'éjaculation après l'intromission).

	Dose de lésopitron (mg/kg, sous cutanée)	% inhibition de la latence d'éjaculation (LE) * par rapport au groupe témoin
5	0,1	40 %
	1	60 %
10	10	70 %

* LE pour le groupe traité avec véhicule : 745 ± 30 secondes.

Les résultats obtenus avec le lésopitron démontrent l'activité du produit en facilitant le comportement sexuel des rats.

IV. EMESE

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets sur l'émèse chez le furet selon une méthode décrite par Costall et al. (*Neuropharmacology*, 1986, 25, 959-961).

Des furets des deux sexes (0,7 - 1,4 kg) ont été conditionnés individuellement à $21 \pm 1^\circ\text{C}$ et ils ont été alimentés normalement. On leur a administré, alors, le composé de l'exemple 32 ou un véhicule par voie sous-cutanée comme un prétraitement de 15 minutes avant l'administration de cisplatine (10 mg/kg i.v. par voie d'une canule jugulaire fixe). Les animaux ont été observés au début de l'émèse, et après, pendant 240 minutes. L'émèse était caractérisée par les contractions abdominales rythmiques, soit associées avec l'expulsion de matière solide ou liquide (c'est-à-dire vomissement), soit non associées avec le passage de matériel par la bouche (nausée). Le nombre d'épisodes et les nausées ou les vomissements ont été enregistrés.

Le composé de l'exemple 32 est capable d'antagoniser l'émèse induite par la cisplatine (Figure 1).

Figure 1 : Le composé de l'exemple 32 est capable d'antagoniser l'émèse induite par cisplatine chez le furet. Les animaux ont reçu un véhicule (V, n = 7) ou le composé de l'exemple 32 (0,05-0,5 mg/kg s.c., n = 4) pour chaque niveau de dose 15 minutes avant l'administration intraveineuse de cisplatine (10 mg/kg). Les animaux ont été observés pendant 240 minutes. Une différence significative comparée à V est indiquée $sP < 0,05$ (Mann-Whitney U test).

En thérapeutique humaine, la dose d'administration est bien entendu fonction de la gravité de l'affection à traiter. Elle sera généralement comprise entre environ 5 et environ 100 mg/jour. Les dérivés de l'invention seront, par exemple, administrés sous forme de comprimés, de gélules, ou bien par voie intraveineuse. On indiquera ci-après, à titre d'exemples, deux formes galéniques particulières.

Exemple de formule par comprimé

	Composé de l'exemple 32	20 mg
10	Lactose	50 mg
	Cellulose microcristalline	20 mg
	Povidone	5 mg
	Amidon prégélatinisé	3 mg
	Dioxyde de silice colloïdale	1 mg
15	Stéarate de magnésium	<u>1 mg</u>
	Poids comprimé	100 mg

Exemple de formule par gélule

	Composé de l'exemple 32	20 mg
	Glycérine polyoxyéthylénée	125 mg
20	Béhénate de glycérine	<u>5 mg</u>
		150 mg

Excipient : gélatine molle q.s.

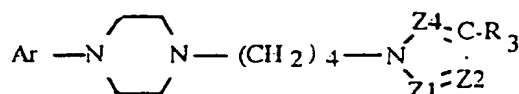
Exemple de formule par ampoule injectable

	Composé de l'exemple 32	4 mg	8 mg
25	Chlorure sodique	15 mg	30 mg
	Eau pour injection c.s.p.	2 ml	4 ml

Compte tenu des propriétés pharmacologiques intéressantes attachées aux composés de formule générale I, la présente invention s'étend à l'application de ces composés à titre de médicaments, aux compositions pharmaceutiques les contenant et à leur utilisation pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des troubles obsessifs compulsifs, de l'apnée du sommeil, des dysfonctions sexuelles, de l'émèse et du mal des transports. En particulier pour la fabrication d'agents antiobsessifs, préventifs de l'apnée du sommeil, qui facilitent le comportement sexuel, antiémétiques et antinausées.

REVENDICATIONS

1/ Utilisation de composés de formule générale I



5

dans laquelle

Ar représente un radical aromatique azoté ou non, choisi parmi les aryles différemment substitués, la 2-pyrimidine différemment substituée, et le 3-(1,2-benzisothiazole),

10 Z1 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par : C-R₁,

Z2 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par : C-R₂,

15 Z4 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par : C-R₄,

et R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, pouvant également former partie d'un autre cycle, aromatique ou non, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical hydroxy, un radical alcoxy, un radical cyano, un radical hydroxycarbonyle, un radical alcoxycarbonyle, un radical aryle ou aryle substitué, un radical sulfonique, un radical sulfonamido, un radical aminocarbonyle, substitués ou non sur le groupement amino, un radical amino ou amino substitué, et leurs sels thérapeutiquement acceptables,

25 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles obsessionnels compulsifs, de l'apnée du sommeil, des dysfonctions sexuelles, de l'émèse et du mal des transports chez les mammifères, l'homme inclus.

2/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composés de formule générale I sont sélectionnés parmi le groupe suivant :

- 30 1. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
 2. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-carbazole,
 3. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
 4. 2,3-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
 5. 4-carboxamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 35

6. 4-carboxy-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
7. 3-méthyl-5-trifluorométhyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
8. 4,5-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 5 9. 2,4,5-triphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 10 10. 4,5-diphényl-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
11. 4,5,-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
12. 2-éthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
13. 2-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
14. 4-méthoxycarbonate-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 15 15. 4-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
16. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
17. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-3H-imidazo[5,4-b]pyridine,
18. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridine,
19. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzotriazole,
- 20 20. 2-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
21. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-1,2,4-triazole,
22. 2-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-2H-benzotriazole,
23. 2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
24. 5,6-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
- 25 25. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
26. 3,5-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
27. 3,5-diméthyl-4-nitro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
28. 4-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
29. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,

30. 4-bromo-3,5-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
31. 4-nitro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
32. 4-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole
5 dichlorhydrate,
33. 4-éthoxycarbonyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
34. 3-méthyl-5-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 10 35. 4-bromo-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
36. 4-cyano-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
37. 4-fluoro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
38. 4-amino-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
39. 4-méthylsulfonamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-
15 1H-pyrazole,
40. 4-benzamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
41. 4-acétamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
42. 4-(2-butyl)amino-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-
20 pyrazole,
43. 3-chloro-4-fluoro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
44. 4-(4-méthoxyphényl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 25 45. 4-(4-chlorophényl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
46. 4-(1-pyrrolyl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
47. 4-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 30 48. 3,5-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
49. 4-phénylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
50. 4-(4-méthylbenzène)sulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-
35 butyl}-1H-pyrazole,
51. 4-butylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,

52. 4-propylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
53. 4-éthylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 5 54. 3,5-diméthyl-4-(N,N-diméthylsulfonamido)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
55. 4-N-méthylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
56. 4-sulfonique-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 10 57. 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1-imidazole,
58. 2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
59. 4,5-dichloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 15 60. 4-chloro-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
61. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
62. 4-chloro-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 20 63. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
64. 4-chloro-1-{4-[4-(3-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 25 65. 1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
66. 1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
67. 1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
68. 4-chloro-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
69. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 30 70. 4-chloro-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
71. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
72. 4-chloro-1-{4-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 35 73. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-cyanophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,

74. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
75. 4-chloro-1-{4-[4-(2-cyanophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
76. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
- 5
77. 4-chloro-1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
78. 4-chloro-1-{4-[4-(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
79. 4-chloro-1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
- 10
80. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole,
81. 1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-1,2,4-triazole,
- 15
82. 1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-benzimidazole,
83. 4-bromo-1-{4-[4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole,
84. 4-chloro-{4-[4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole.
- 20

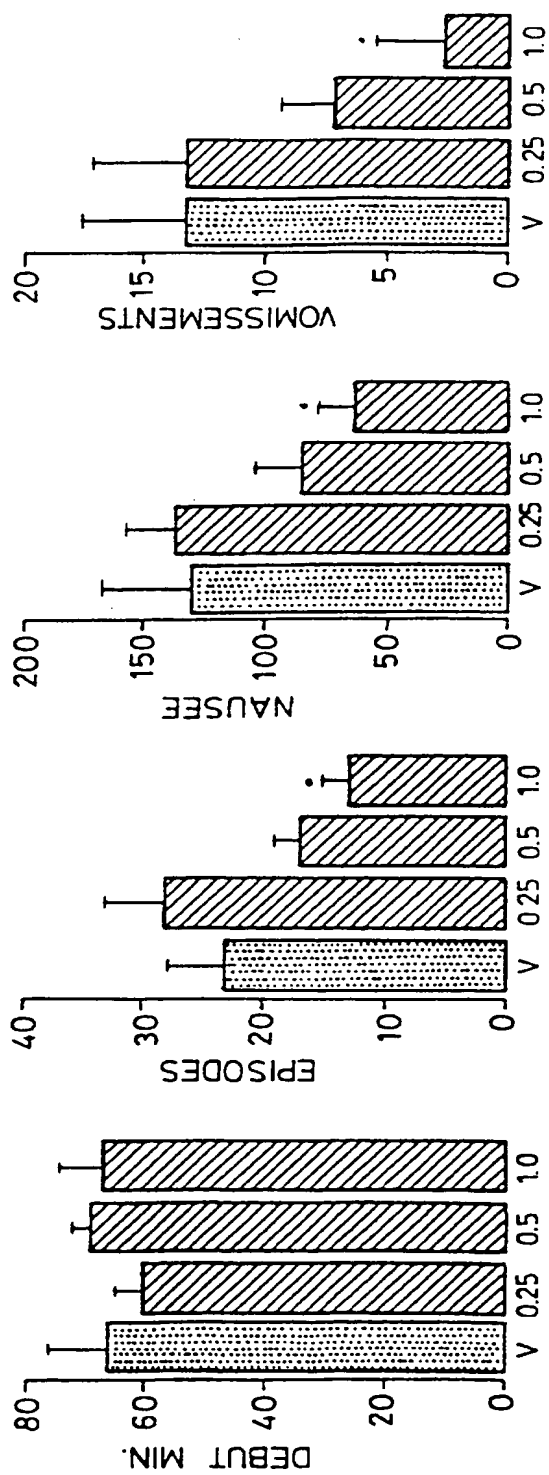
3/ Utilisation du dichlorhydrate de 4-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidin-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles obsessionnels compulsifs, de l'apnée du sommeil, des dysfonctions sexuelles, de l'émèse et du mal des transports chez les mammifères, l'homme inclus.

25

30

35

1/1

FIG-1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/EP 96/05736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/505 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BR. J. PHARMACOL., no. proc. suppl., 1993, page 99p XP000601371 J.A. RUDD: "The effect of 5-HT1A receptor ligands on copper sulphate-induced emesis in the ferret." see abstract ---	1-3
X	EP 0 497 659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 5 August 1992 cited in the application see page 3, line 10-18; claims 1,2,10 --- -/--	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 1997

Date of mailing of the international search report

16.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Patent Application No.

PCT/EP 96/05736

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BR. J. PHARMACOL., vol. 113, no. 2, 1994, pages 425-430, XP000578557 M. BALLARIN: "Effect of acute administration of the 5-HT1A receptor ligand, lesopitron, on rat cortical 5-HT and dopamine turnover" see the whole document ---	1-3
Y	PHARMACOPSYCHIATRY, vol. 26, no. 1, 1993, pages 20-24, XP000578409 R.D. PORSOLT: "Serotonin: Neurotransmitter "à la mode". see the whole document -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/05736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 497659 A	05-08-92	FR 2672052 A	31-07-92
		AT 136547 T	15-04-96
		AU 658389 B	13-04-95
		AU 1047992 A	30-07-92
		DE 69209679 D	15-05-96
		DE 69209679 T	10-10-96
		ES 2042385 B	01-08-94
		JP 4312584 A	04-11-92
		JP 7045496 B	17-05-95
		NO 180539 B	27-01-97
		US 5382586 A	17-01-95
		US 5292739 A	08-03-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der 'e Internationale No
PCT/EP 96/05736

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/505 A61K31/495

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BR. J. PHARMACOL., no. proc. suppl., 1993, page 99p XP000601371 J.A. RUDD: "The effect of 5-HT1A receptor ligands on copper sulphate-induced emesis in the ferret." voir abrégé	1-3
X	EP 0 497 659 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 5 Août 1992 cité dans la demande voir page 3, ligne 10-18; revendications 1,2,10	1,2

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 Avril 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16.04.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Orviz Diaz, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No
PCT/EP 96/05736

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	BR. J. PHARMACOL., vol. 113, no. 2, 1994, pages 425-430, XP000578557 M. BALLARIN: "Effect of acute administration of the 5-HT1A receptor ligand, lesopitron, on rat cortical 5-HT and dopamine turnover" voir le document en entier ---	1-3
Y	PHARMACOPSYCHIATRY, vol. 26, no. 1, 1993, pages 20-24, XP000578409 R.D. PORSOLT: "Serotonin: Neurotransmitter "à la mode"." voir le document en entier -----	1-3